



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0061

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie
(Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie)

München

Direktor: Professor Dr. med. G. Peters

INTERAKTION VON MORPHIN UND MORPHINANTAGONISTEN BEI INTRAVENÖSER
UND INTRAVENTRIKULÄRER APPLIKATION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martin Schott

aus München

München 1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. A. Herz
Korreferent:	Professor Dr. M. Kiese
Dekan:	Prof. Dr. Kraft

Tag der
mündlichen Prüfung: 28.7.1970



Meiner Mutter gewidmet

EINLEITUNG

Über die Angriffspunkte von Morphin und morphinartigen Substanzen haben wir nur für einige zentrale Wirkungen genauere Kenntnisse. So scheint bei der Beeinflussung der Körpertemperatur Morphin auf hypothalamische Strukturen zu wirken (LOTTI et al 1965) und die durch Morphin ausgelöste Hyperglykämie soll über Strukturen in der Wand des dritten Ventrikels ausgelöst werden (BARISON et al 1969). Hin- gegen wissen wir bis jetzt, trotz einer sehr großen Zahl von Unter- suchungen, noch wenig über die Strukturen, welche beim Zustandekom- men der analgetischen Wirkung des Morphins beteiligt sind. HERZ et al (1968) beobachteten nach Mikroinjektionen von Morphin in verschie- dene Hirnstrukturen am Kaninchen Hemmung nociceptiver Reaktionen; auch Injektion von Morphin in das Ventrikelsystem erwies sich als wirksam. Dosen von 40 μ g hatten hierbei eine ähnlich starke Wirkung wie 10 mg/kg nach intramuskulärer Injektion.

Die heute wohl gesicherte Annahme, daß Morphin und Morphin-Antago- nisten am selben Rezeptor angreifen (ARCHER and HARPIS 1965, MARTIN 1967), gibt die Möglichkeit, die Frage der zentralen Repräsentation von Morphin-Wirkungen von der Seite der Antagonisten her anzugehen. Davon ausgehend wurde in den folgenden Untersuchungen am Kaninchen geprüft, inwieweit die Morphin-Antagonisten Levallorphan und Nalor- phin bei intraventrikulärer Applikation die Wirkungen intramuskulär injizierten Morphins aufzuheben vermögen. Vor allem wurde hier die Beeinflussung einer nociceptiven Reaktion, der Leckreaktion nach elektrischer Reizung der Zahnpulpa, untersucht; darüberhinaus wurde aber auch die Beeinflussung der Atmung gemessen und Veränderungen des

Verhaltens beobachtet.

METHODIK

Auslösung der nociceptiven Reaktion

Die Versuche wurden an Kaninchen von 2-3 kg Gewicht durchgeführt. Als nociceptive Reaktion diente die "Leckreaktion" (siehe HOFFMEISTER 1967), die nach elektrischer Reizung der Pulpa der oberen Schneidezähne ausgelöst werden kann. Mindestens eine Stunde vor Beginn des Versuches wurde in die jeweils äußere Zahnkante ein bis nahe an die Pulpa reichendes Loch gebohrt, in welches dann während des Versuches je ein Pol der zungenförmigen Reizelektrode eingehängt wurde. Gereizt wurde bipolar mit Rechteckstromstößen von 10 msec Dauer, die Reizfrequenz betrug 3 Hz. Als Reizgerät wurde der "Stimulator" von NETHELER und HINZ (Hamburg) verwendet - ein "constant current" Gerät, das, unabhängig vom Außenwiderstand, immer den gleichen Stromfluß gewährleistet. Bei der Reizung wurde die Stromstärke langsam erhöht, bis das Tier anhaltend (mindestens dreimal unmittelbar hintereinander) die Vorderzähne beleckte.

Intraventrikuläre Injektion

Um die Substanzen intraventrikulär injizieren zu können, wurde, in Anlehnung an FELDBERG and SHERWOOD (1953) eine Kanüle in das Vorderhorn eines Seitenventrikels implantiert und dauerhaft mit Zement am Schädeldach befestigt. Frühestens acht Tage nach diesem Eingriff wurden die Tiere zum erstenmal im Versuch verwendet. Der Abstand zwischen den einzelnen Versuchen betrug mindestens eine Woche. Die Substanzen wurden -in 0,1 ml phys. NaCl-Lösung gelöst - mit einer Mikrospritze injiziert; unmittelbar danach wurden 0,05 ml phys. NaCl-

Lösung zur Spülung nachgespritzt. Außerhalb des Versuches blieb die Kanüle durch einen Mandrin verschlossen. Nach mehreren Versuchen wurde durch die Ventrikelkanüle eine 1%ige Trypanblaulösung injiziert, das Tier getötet und nach Fixierung des Gehirnes der Sitz der Kanüle und die Farbstoffausbreitung im Ventrikelsystem untersucht.

Versuchsablauf und verwendete Substanzen

Zu Beginn des Versuches wurden innerhalb 30 Minuten die Schwellenwerte viermal gemessen und aus den letzten drei Bestimmungen der Mittelwert (= "Ausgangsreizschwelle") errechnet. Sodann wurden 10mg/kg Morphin in die Glutealmuskulatur injiziert. 60 Minuten nach Morphin-Injektion wurden die Morphin-Antagonisten intravenös oder intraventrikulär appliziert. In den folgenden 10 Minuten wurden in Minutenabstand Atemfrequenz und Läckreaktion gemessen. In den darauffolgenden zwei Stunden wurden diese beiden Parameter dann im Abstand von jeweils 10 Minuten bestimmt. Für jede Dosis der Antagonisten wurden mindestens fünf Tiere eingesetzt und das Mittel der gemessenen Werte berechnet. Auch wurden Kontrollen mit physiol. NaCl-Lösung vorgenommen, ebenso wie Versuche mit alleiniger Applikation der Antagonisten in dem entsprechenden Dosenbereich.

Folgende Substanzen wurden verwendet:

Morphin-hydrochlorid	(E. Merck, Darmstadt)
Levallorphan-tartrat	(Hoffmann-La Roche, Grenzach)
Nalorphin-hydrobromid	(Boehringer & Sohn, Ingelheim)

Die Mengenangaben beziehen sich jeweils auf das Basengewicht.

ERGEBNISSE

Nach intraventrikulärer Applikation von 10 mg/kg Morphin - hier durchweg als Standardddosis verwendet - erreichte die Hemmung der Leckreaktion und die Atemdepression nach etwa 60 Minuten ein Maximum (hierbei war die Leckreaktion im Bereich von 7 - 10 mA oft nicht mehr eindeutig auszulösen; in niederen mA-Bereichen dagegen konnte die Reizschwelle exakt bestimmt werden). Unter diesem Morphin-Einfluß saßen die Tiere fast bewegungslos da und reagierten kaum auf äußere Reize. Der so erreichte Zustand hielt bei den Kontrollversuchen mit Injektion von physiol. NaCl-Lösung - wie bei alleiniger Applikation von Morphin - über etwa drei Stunden an, um dann langsam abzuklingen; bei diesen Kontrollversuchen mit Injektion von phys. NaCl-Lösung anstelle der Antagonisten ließ sich - von geringfügigen Schwankungen der Atemfrequenz abgesehen - keine Beeinflussung der Leckreaktion oder des Verhaltens feststellen.

Beeinflussung der Leckreaktion durch die Morphin-Antagonisten

Abb. 1, 2 Levallorphan führt, wie die Abbildung 1 und 2 zeigen, bei intravenöser wie auch bei intraventrikulärer Applikation innerhalb weniger Minuten nach der Injektion zu einer fast vollständigen Normalisierung der Leckreaktion.

Abb. 3, 4 Wie aus den Dosiswirkungskurven "Maximum innerhalb 10 Minuten" hervorgeht, wird bei intravenöser Injektion eine starke Wirkung bereits mit einer Dosis von $25 \mu\text{g/kg}$ und bei einer intraventrikulären Applikation von $10 \mu\text{g}$: Levallorphan erreicht. $50 \mu\text{g/kg}$ intravenös und $20 \mu\text{g}$ intraventrikulär führen eine nahezu volle Reversion der Morphin-Wirkung herbei. Das Verhältnis gleichwirksamer Dosen bei beiden Appli-

kationsweisen beträgt, bei Berücksichtigung des Körpergewichtes, etwa 5:1.

Die maximale Wirkung hält - bei vollwirksamen Dosen - nach intravenöser Applikation etwa 20 Minuten, nach intraventrikulärer etwa 60 Minuten an; sie hat im ersten Fall nach 30 - 60 Minuten, im letzteren Fall nach 90 bis über 120 Minuten auf etwa die Hälfte abgenommen. Die Dauer der Wirkung bei intraventrikulärer Applikation ist also etwa doppelt so lang wie bei intravenöser Applikation.

Abb.5 Nalorphin verhält sich intravenös appliziert ähnlich wie Levallorphan (Abb.5). Die erforderlichen Dosen sind jedoch höher: Eine deutliche Wirkung wird hierbei erst mit etwa 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ erreicht, (siehe Dosiswirkungskurve "Maximum innerhalb 10 Minuten" in Abb.7). 500-1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Nalorphin intravenös führen eine nahezu volle Reversion der Morphin-Wirkung herbei. Das Verhältnis gleichwirksamer Dosen beträgt, bei Berücksichtigung des Körpergewichtes etwa 10:1.

Bei Dosen, die in diesem Verhältnis intravenös appliziert werden, hält die Wirkung des Nalorphin etwas länger an als die des Levallorphan.

Abb.6 Nach intraventrikulärer Applikation von Nalorphin sinkt auch bei sehr hohen Dosen die Schwelle deutlich langsamer ab als bei Levallorphan. Ein Maximum wird nicht vor zwei Stunden erreicht. Dies zeigen auch die Dosiswirkungskurven der Abbildung 8. Der Wirkungsablauf ist also anders als bei intravenöser Applikation von Nalorphin und auch anders als bei beiden Applikationsweisen nach Levallorphan.

Wie auf Abbildung 6 zu sehen ist, kann eine deutliche, wenn auch verzögert einsetzende Wirkung bei einer Dosis zwischen 125 und 250 μg

beobachtet werden.

Die Leckreaktion wird bei Kontrollversuchen mit Injektion der Antagonisten allein in den hier in Frage kommenden Dosen - ohne Morphin - nicht beeinflusst.

Beeinflussung der Atemfrequenz durch die Morphin-Antagonisten

Abb. 9-12 Nach beiden Applikationsformen - intravenös sowie intraventrikulär - wird die morphinbedingte Atemdepression sowohl durch Levallorphan wie durch Nalorphan rasch und weitgehend aufgehoben. Im folgenden werden Besonderheiten dieser Wirkung nach den verschiedenen Applikationsformen der beiden Antagonisten beschrieben:

Das Wirkungsmaximum wird bei intravenöser Applikation nach 2-3 Minuten, bei intraventrikulärer dagegen erst nach 8 Minuten erreicht.

Die intravenöse Wirkung klingt rascher ab als die intraventrikuläre, die Wirkung des Levallorphans rascher als die des Nalorphin.

Nalorphan ruft in Dosen, die sich bei der Leckreaktion als gleichwirksam erweisen, eine fast doppelt so hohe Steigerung der Atemfrequenz hervor wie Levallorphan.

Die Atemfrequenz reagiert empfindlicher und deutlicher auf ganz niedrige Dosen der Antagonisten als die Leckreaktion. Steigert man diese Dosen geringfügig, so wird bereits eine Maximalwirkung erzielt, die auch von vierfach höheren Dosen nicht übertroffen wird.

Die Atemfrequenz wird bei Kontrollversuchen mit Injektion der Antagonisten allein in diesem Dosenbereich - ohne Morphin - nicht beeinflusst.

Beeinflussung des Verhaltens durch die Morphin-Antagonisten

60 Minuten nach Morphin-Injektion sind die Kaninchen im allgemeinen stark sediert. Nach Injektion der Antagonisten wachen die Tiere rasch auf und werden lebhaft, sogar oft erregt. Dabei hat Nalorphan, vor allem bei intraventrikulärer Applikation, eine wesentlich stärkere Wirkung als Levallorphan.

Bei der intravenösen Nalorphan-Applikation und bei Levallorphan, intravenös sowie intraventrikulär injiziert, ist die Verhaltensänderung nach ein bis zwei Stunden wieder reversibel, d.h., es prägt sich wieder starke Dämpfung aus. Dagegen bleiben die Tiere bei intraventrikulärer Applikation von Nalorphan wach und es macht sich häufig eine zunehmende Unruhe geltend. Dies zeigt sich auch in weiteren ergänzenden Untersuchungen, in denen gleichzeitig das Elektroencephalogramm an Kaninchen mit chronisch implantierten Elektroden abgeleitet wurde (ALBUS et al 1970).

DISKUSSION

Die Versuche zeigen, daß die durch Morphin bewirkte Hemmung einer nociceptiven Reaktion, der Leckreaktion, durch intraventrikuläre Applikation der Morphin-Antagonisten Levallorphan und Nalorphan weitgehend aufgehoben werden kann. In mit gleicher Methodik durchgeführten Untersuchungen über den Ort der antinociceptiven Wirkung des Morphins zeigten Strukturen im unmittelbaren Bereich des vierten Ventrikels die höchste Morphin-Empfindlichkeit (HERZ et al 1970). Mittels autoradiographischer Technik konnte gezeigt werden, daß zumindest die Mehrzahl der hier in Frage kommenden Rezeptoren in einer Tiefe von 1-2 mm in der Ventri-

kelwand zu suchen ist (SCHUBERT et al in Vorbereitung). Im Hinblick auf die heute gut gesicherte Annahme einer Interaktion von Morphin und Morphin-Antagonisten am selben Rezeptor (ARCHER and HARRIS 1965; MARTIN 1967) stellen die hier erhobenen Befunde eine Ergänzung der mit Morphin erzielten Ergebnisse dar. Sie erlauben den Schluß, daß die Mehrzahl der bei der Hemmung der hier untersuchten nociceptiven Reaktion beteiligten Morphin-Rezeptoren in der Umgebung des vierten Ventrikels zu suchen ist. Dies bestätigte sich auch in Versuchen (ALBUS et al 1970), in denen die Applikation der Morphin-Antagonisten in den vom übrigen Ventrikelsystem abgetrennten vierten Ventrikel die durch Morphin erhöhte Reizschwelle für die Auslösung der Leckreaktion weitgehend normalisierte, nicht jedoch die Applikation der Antagonisten in die vorderen Anteile des Ventrikelsystems.

Bei den Versuchen mit Nalorphin hatte sich gezeigt, daß bei seiner intraventrikulären Applikation die Wirkung auf die Leckreaktion stark verzögert einsetzt und erst nach 60 - 120 Minuten ein Maximum erreicht wird. Im Gegensatz zur nociceptiven Reaktion wurde innerhalb von 10 Minuten nach Injektion die Atmung maximal beschleunigt und die Sedierung der Tiere schlug in Erregung um. Eine solche Dissoziation zwischen Beeinflussung der Leckreaktion einerseits und der Atemfrequenz sowie das Verhalten andererseits wurde nach intraventrikulärer Levallorphangabe nicht beobachtet. Hierbei sind möglicherweise Unterschiede in der Permeationsfähigkeit beider Substanzen von Bedeutung. Nach intravenöser Applikation, bei der die zwei Substanzen in gleicher Weise sehr schnell nach Injektion wirksam werden, kommen solche Unterschiede in der Permeationsfähigkeit viel weniger zur Geltung. Dies ist wohl dadurch zu erklären, daß

bei den ausgezeichneten Durchblutungsverhältnissen im Gehirn - kein Punkt ist mehr als 50 μ von einer Kapillare entfernt - jede Stelle sehr schnell erreicht wird, sofern eine Substanz die Blut-Gehirn-Schranke zu überwinden vermag. Nicht nur für die Überwindung der Blut-Gehirn-Schranke ist die Lipoidlöslichkeit von Bedeutung (BRODIE et al 1960; HERZ et al 1965), sondern auch die bei der Permeation der Substanzen aus dem Ventrikellumen in das Gehirngewebe. Dies zeigen Versuche von v.CUBE et al (1969), in denen eine enge Beziehung zwischen der Geschwindigkeit des Eintritts der antinociceptiven Wirkung morphinähnlicher Substanzen nach intraventrikulärer Applikation und der aus den Verteilungskoeffizienten Heptan/Wasser abgeleiteten Lipoidlöslichkeit gefunden wurde. Orientierende Bestimmungen ergaben für Levallorphan einen Verteilungskoeffizienten Heptan/Wasser bei pH 7,4 von 0,29 und für Nalorphin von 0,0035- Levallorphan ist also deutlich lipophiler als Nalorphin. Auf der Grundlage dieser Befunde läßt sich möglicherweise erklären, warum Nalorphin bei intraventrikulärer Applikation einen langsameren Rückgang der antinociceptiven Wirkung des Morphins bewirkt als Levallorphan. Auch die lange anhaltende Wirkung des intraventrikulär gegebenen Nalorphins wird so verständlich. TESCHEMACHER (1970) fand, daß lipophile Substanzen sehr rasch den Liquorraum und das Gewebe verlassen, während hydrophile Substanzen wie in einem Depot zurückbehalten werden. Warum Nalorphin nach intraventrikulärer Applikation häufig zu einer über die Ausgangslage hinausgehende Erregung führt, kann auf Grund der hier erhobenen Befunde nicht erklärt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

An Kaninchen wurde die Beeinflussung verschiedener Wirkungen intramus-

kulär gegebenen Morphins durch intravenös und intraventrikulär applizierte Morphinantagonisten (Levallorphan und Nalorphan) untersucht; geprüft wurde die Wirkung der Antagonisten auf die durch Morphin ausgelöste Hemmung einer nociceptiven Reaktion, die Atemdepression und die Dämpfung im Verhalten. Als nociceptive Reaktion diente die Leckreaktion nach elektrischer Reizung der Zahnpulpa. Durch intraventrikuläre Applikation wurden ebenso wie durch intravenöse Injektion die Morphin-Wirkungen weitgehend aufgehoben. Levallorphan hatte nach intraventrikulärer Applikation eine 5-10 mal stärkere Wirkung als nach intravenöser Applikation. Während nach intraventrikulärer wie intravenöser Injektion von Levallorphan und intravenöser Injektion von Nalorphan eine maximale Wirkung auf die Leckreaktion bereits in den ersten 10 Minuten eintrat, setzte die Wirkung nach intraventrikulärer Applikation von Nalorphan nur zögernd ein und erreichte nicht vor zwei Stunden ein Maximum. Die morphininduzierte Atemdepression und Sedierung dagegen wurde durch Levallorphan und Nalorphan nach beiden Applikationsformen rasch aufgehoben.

Die Befunde ergänzen das Ergebnis früherer Untersuchungen, wonach die für die Hemmung der Leckreaktion verantwortlichen Morphin-Rezeptoren in der unmittelbaren Umgebung des Ventrikelsystems zu suchen sind. Das gleiche gilt für die Depression der Atmung durch Morphin.

LITERATUR

- ALBUS, K., M. SCHOTT, A. HERZ: In Vorbereitung (1970)
- ARCHER, S., L.S. HARRIS: Narcotic antagonists
Arzneimittelforschung 8, 201 (1965)
- BORISON, H.L., B.R. TISHBURW, L.E.McCARTHY: A possible receptor role
of the subfornical organ in morphin induced hyperglycemia
Neurology 14, 1049-1053 (1969)
- BRODIE, B.B., H. KURZ, L.S. SCHANKER: The importance of dissociation
constant and lipid solubility in influencing the passage
of drugs into the cerebral fluid
J. Pharmacol. 130, 20-25 (1960)
- CUBE, B.v., HJ. TESCHEMACHER, A. HERZ, R. HESS: Permeation morphinarti-
ger Substanzen an den Ort der antinociceptiven Wirkung im
Gehirn bei intravenöser und bei intraventrikulärer Applika-
tion in Abhängigkeit von der Lipoidlöslichkeit
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u.Pharmak. im Druck
- FELDBERG, W., S.C. SHERWOOD: A permanent cannula for intraventricular
injections in cats
J. Physiol. 120, 3-4 (1953)
- HERZ, A., J. METYS, N. SCHÖNDORF, S. HOPPE: Über den Angriffspunkt der
analgetischen Wirkung von Morphin
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u.Pharmak. 260, 143 (1968)
- HERZ, A., K. ALBUS, J. METYS, P. SCHUBERT, HJ. TESCHEMACHER: On the cen-
tral sites of the antinociceptive actions of morphine-like
substances
Int.J.Neuropharmacol. im Druck (1970)
- HERZ, A., HJ. TESCHEMACHER, A. HOFSTETTER, H. KURZ: The importance of
lipid-solubility for the central action of cholinolytic-drugs
Int.J.Neuropharmacol. 4, 207-218 (1965)
- HOFFMEISTER, F.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Schmerz und
seine Beeinflussung
Editio Contor Verlag, Aulendorf 1968
- LOTTI, J., P. LOMAX, R. GEORGE: N-allylnormorphine antagonism of the hypo-
thermic effect of morphine in the rat following intracerebral
and systemic administration
J.Pharmacol.exp.Ther. 150, 420 (1965)
- MARTIN, W.R.: Opioid antagonists
Pharmacol. Rev. 19, 463 (1967)

TESCHEMACHER, HJ.: Permeation morphinartiger Substanzen nach intraven-
trikulärer und intracerebraler Injektion
in Vorbereitung (1970)

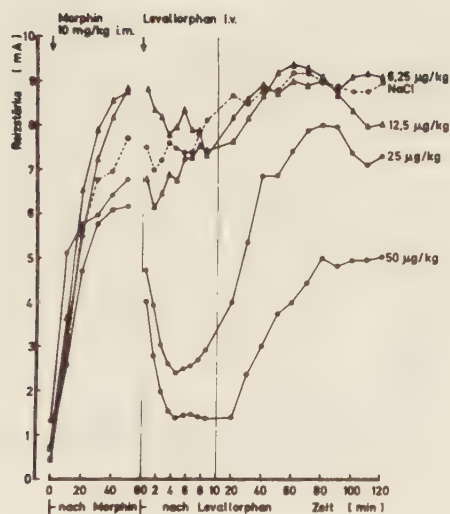


Abb.1 Veränderung der Reizschwelle für die Auslösung der Leckreaktion nach Injektion von Morphin (i.m.) und Levallorphan (i.v.). Levallorphan wurde 60 Min. nach Morphin intravenös injiziert. Mittelwerte aus mindestens 6 Versuchen. Die ersten 10 Minuten nach Levallorphan-Injektion wurden 1:5 gedehnt. Mittelwerte aus mindestens 6 Versuchen

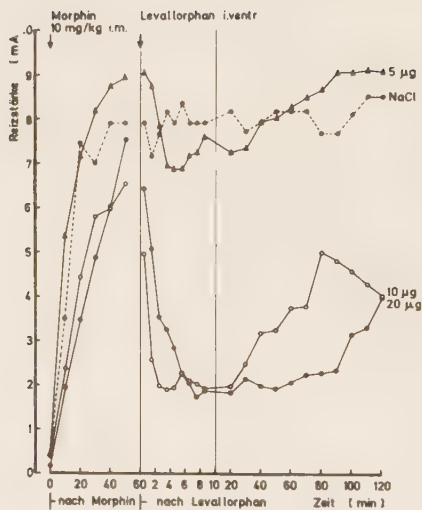


Abb. 2: Veränderung der Reizschwelle für die Auslösung der Leckreaktion nach Injektion von Morphin (i.m.) und Levallorphan (i-ventr.)
 Levallorphan wurde 60 Min. nach Morphin intraventrikulär injiziert.
 Mittelwerte aus mindestens 6 Versuchen

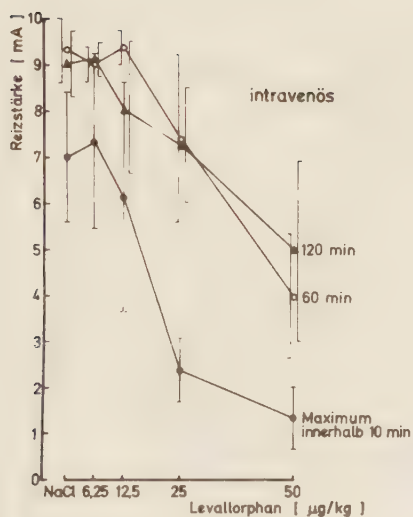


Abb.3 Auswertung der in Abb. 1 dargestellten Versuche: Mittelwerte und Standardabweichung für verschiedene Zeitpunkte nach i.v. Injektion von Levallorphan. (Maximum innerhalb der ersten 10 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten nach Injektion)

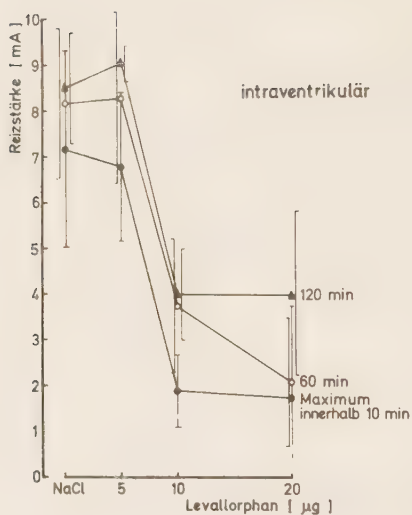


Abb. 4 Auswertung der in Abb. 2 dargestellten Versuche: Mittelwerte und Standardabweichung für verschiedene Zeitpunkte nach intraventrikulärer Injektion von Levallorphan. (Maximum innerhalb der ersten 10 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten nach Injektion)

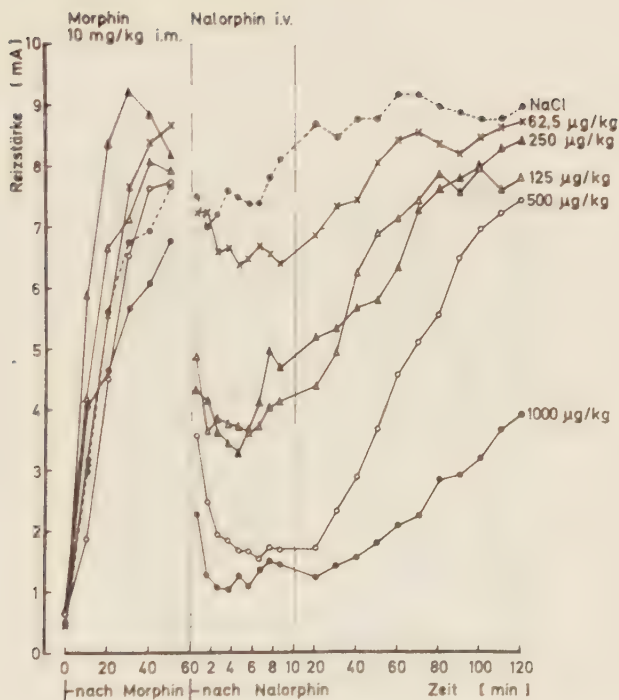


Abb. 5 Veränderung der Reizschwelle für die Auflösung der Leckreaktion nach Injektion von Morphine (i.m.) und Nalorphine (i.v.). Nalorphine wurde 60 Min. nach Morphine intravenös injiziert. Die Kurvenverläufe ähneln denen auf Abb. 1, zu beachten sind die Dosenunterschiede.

Mittelwerte aus mindestens 6 Versuchen.

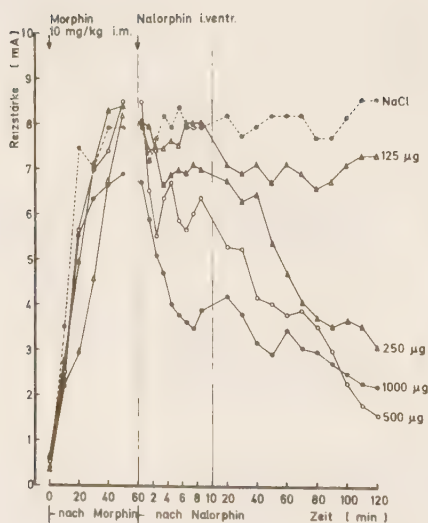


Abb. 6 Veränderung der Reizschwelle für die Auflösung der Leckreaktion nach Injektion von Morphin (i.m.) und Nalorphin (i.v., trikulär). Nalorphin wurde 60 Min. nach Morphin intraventrikulär injiziert. Zu beachten ist der sehr langsame Abfall der Schwelle nach Nalorphininjektion

Mittelwerte aus mindestens 6 Versuchen

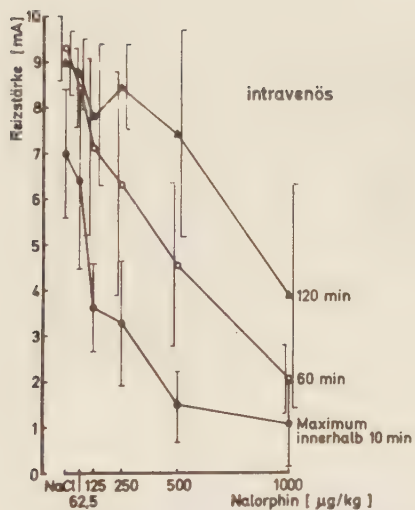


Abb. 7 Auswertung der in Abb. 5 dargestellten Versuche: Mittelwerte und Standardabweichung für verschiedene Zeitpunkte nach i.v. Injektion von Nalorphin (Maximum innerhalb der ersten 10 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten nach Injektion)

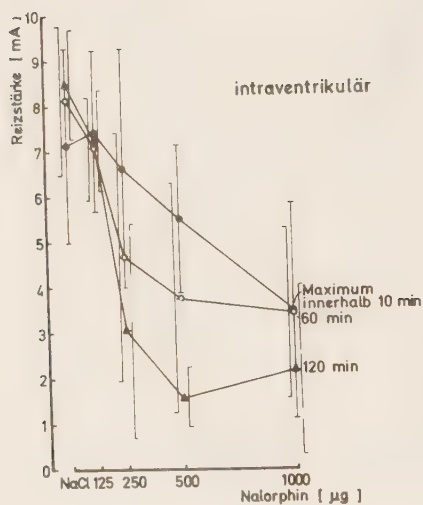


Abb. 8 Auswertung der in Abb. 6 dargestellten Versuche: Mittelwerte und Standardabweichung für verschiedene Zeitpunkte nach intraventrikulärer Injektion von Nalorphin (Maximum innerhalb der ersten 10 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten nach Injektion)

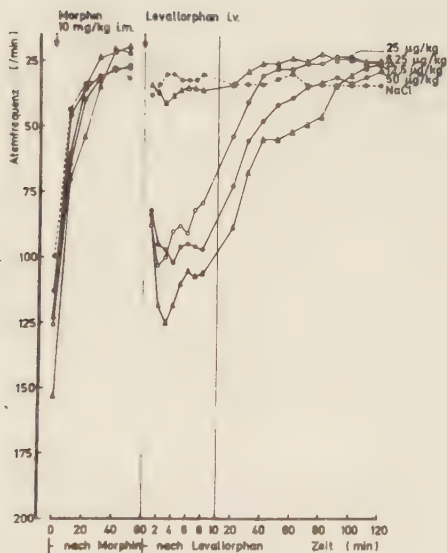


Abb. 9 Beeinflussung der Atemfrequenz durch Injektion von Morphin i.m. und der 60 Min. später folgenden Injektion von Levallorphan i.v.. Die ersten 10 Min. nach Levallorphaninjektion wurden 1:5 gedehnt.

Mittelwerte aus mindestens 6 Versuchen

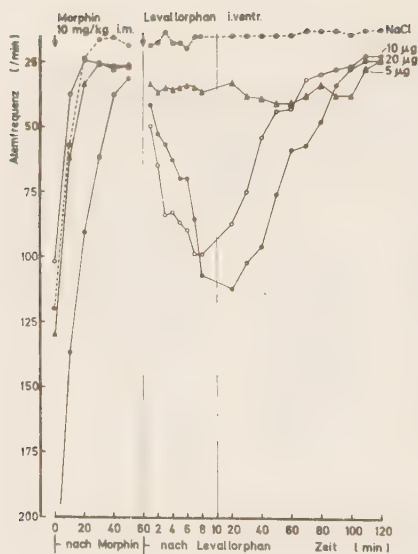


Abb. 10 Beeinflussung der Atemfrequenz durch Injektion von Morphin i.m. und der 60 Min. später folgenden Injektion von Levallorphan intraventrikulär. Die ersten 10 Minuten nach Levallorphaninjektion wurden 1:5 gedehnt.

Mittelwerte aus mindestens 6 Versuchen

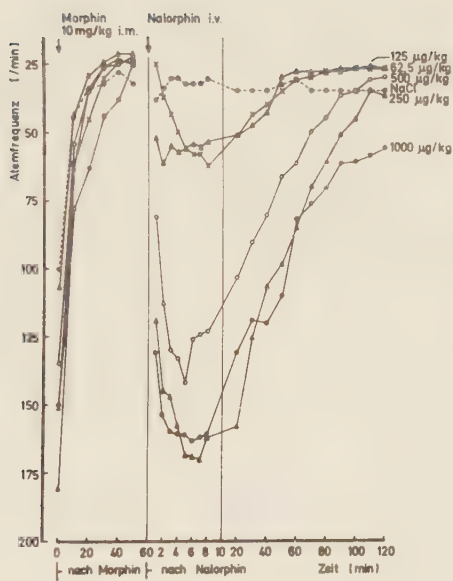


Abb. 11 Beeinflussung der Atemfrequenz durch Injektion von Morphin i.m. und der 60 Min. später folgenden Injektion von Nalorphin i.v. Die ersten 10 Min. nach Nalorphininjektion wurden 1:5 gedehnt.

Mittelwerte aus mindestens 6 Versuchen

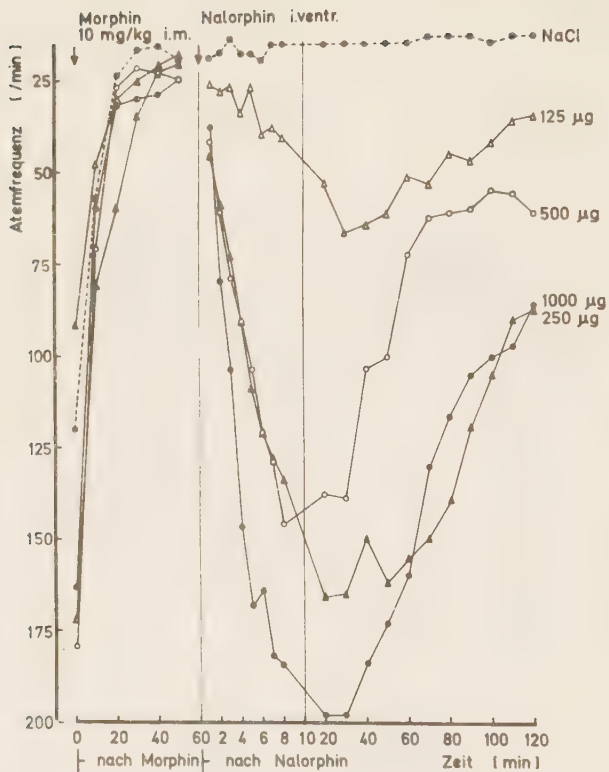


Abb. 12 B einflussung der Atemfrequenz durch Injektion von Morphin i.m. und der 60 Min. später folgenden Injektion von Nalorphin intraventrikulär. Die ersten 10 Min. nach Nalorphin-injektion wurden 1:5 gedehnt

Mittelwerte aus mindestens 6 Versuchen

Herrn Professor Dr. G. Peters, Direktor des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie (Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie) danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut.

Herrn Professor Dr. A. Herz, der mir bei meiner Arbeit die beste Unterstützung zukommen ließ und stets die Zeit aufbrachte, mir bei der Lösung von Problemen zu helfen, gilt mein besonderer Dank.

Herzlich danken möchte ich Frau I. Niedner für die Reinschrift der Doktorarbeit, sowie Ihr und Frau S. Zieglgänsberger für die Hilfe bei den Versuchen.

LEBENS LAUF

Am 9.9.1943 wurde ich in Memmingen als Sohn des Staatsbibliothekars Dr. phil. Max Schott und seiner Frau Therese geboren. Seit 1946 wohne ich in München, wo ich vom 1.9.1949 bis Juli 1954 die Ernst-Reuter-Volksschule, vom 1.9.1954 bis Juli 1955 das Alte Realgymnasium und vom 1.9.1955 bis zum 16.7.1963 das Maximilianagymnasium besuchte. Dort beendete ich meine Schulzeit mit dem Abitur. Vom Wintersemester 1963/64 bis zum Wintersemester 1968/69 studierte ich 11 Semester an der Universität München Humanmedizin. Während dieser Zeit legte ich im Oktober 1964 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im April 1966 die Ärztliche Vorprüfung ab. Am 30. Juli 1969 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen ab.

